Aus dem pharmakologischen Institut zu Bonn.

Vergleichende Untersuchungen

über die

Gefährlichkeit der gebräuchlichen Inhalationsanästhetica.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

bei der

hohen medicinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn

vorgelegt

im Februar 1895

von

Werner Hennicke

aus Berlin.

BERLIN,

Druck von H. S. Hermann.

Meinem lieben Onkel

Herrn Eduard Wagner

in dankbarer Verehrung

gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551910_0092

Die grossen Vorteile, welche die Einführung der Inhalationsanästhetica in die chirurgische Praxis für Operierte und Operateur brachten, waren, wie man bald erfahren musste, nicht ungetrübt. Je mehr sich ihre Anwendung steigerte, desto grösser wurde auch die Zahl der Unglücksfälle, deren Ursache nur in der Wirkung des Anästheticums gesucht werden konnte. So wurde es natürlich zuerst die Pflicht der Pharmakologen, die Wirkung so tiefgreifender Substanzen an Tieren zu erforschen.

Da die Art der Anwendung dieser Mittel beim Menschen, durch Vorhalten einer damit getränkten Maske, jede genauere Dosierung unmöglich machte, so suchte man durch Beobachtung der Respiration und Blutcirkulation Anhaltspunkte zu gewinnen. Besonders ist es ja die Einwirkung auf die Herzthätigkeit, welche diese Stoffe so gefährlich macht, weil der Arzt ihr fast machtlos gegenübersteht. Einer Schädigung der Respiration lässt sich viel leichter, eventuell durch Einleitung künstlicher Athmung begegnen. Die letzte Zeit nun hat durch eine umfangreiche Statistik gerade diese Gefahren weit schärfer zu Tage treten lassen, und die beteiligten Kreise sind durch die Streitfrage, ob Äther oder Chloroform das weniger gefährliche Anästheticum ist, in zwei feindliche Heerlager gespalten. Dass die

jetzige Art der Statistik über diese Frage nur eine mangelhafte Klarheit schaffen kann, ist vor allem dadurch bedingt, dass bei der Vergleichung der Narkosen stets schwankende Giftmengen, die nicht einmal genau bekannt sind, in Betracht kommen. Wie stark z. B. bei der Äthernarkose der Ätherdampfgehalt der Luft unter der Maske wechselt, zeigen die Untersuchungen Dresers[1]) „Über die Zusammensetzung des bei der Äthernarkose geathmeten Luftgemisches", und seine „Untersuchungen über die Wanscher'sche Narkotisierungsmaske".[2]) Es schwankt der Volumenprocentgehalt des Ätherdampfes danach zwischen 16,4 % und 1,2 %, bei Anwendung der am meisten benutzten Julliard'schen Maske.

Diese grossen Differenzen legen zwei Fragen nahe:

1. Wie wirken die Gemenge von Luft und dem Dampf der Anästhetica in ihren einzelnen Concentrationen?

2. Auf welche Weise lässt sich eine genaue Dosierung der zugeführten Giftmengen erreichen?

Um dies zu erörtern, sei ein Exkurs auf die Wirkung der gasförmigen Gifte überhaupt gestattet.

Der erste, welcher auf diesem Gebiete genauere Untersuchungen anstellte, war P. Bert in seiner Arbeit „la pression barométrique". Er fand das allgemeine Gesetz, nach dem sich die Wirkung der gasförmigen Gifte, im Gegensatz zu allen per os oder subcutan eingeführten Substanzen, richtet: l'action des gaz et des vapeurs est réglée par leur tension

[1]) „Beiträge zur klinischen Chirurgie": Band X S. 421.
[2]) Ebenda: Band XII S. 353.

partielle. (Die Wirkung der Gase und Dämpfe ist abhängig von ihrem Partiardruck.) Er bewies es zuerst durch die Wirkung der Kohlensäure.

Er fand für Säugetiere als tötliche Dosis einen CO_2 Gehalt der Athmungsluft von 30 %, auch wenn reichlich Sauerstoff vorhanden war. Erniedrigte er aber den Athmosphärendruck auf die Hälfte, so war erst 60 % die tötliche Concentration. Die Lagerdichte der CO_2 Moleküle ist in beiden Fällen die gleiche. Dieselbe entspricht im ersten Falle einem Drucke von $CO_2 = \frac{760 \cdot 30}{100} = 228$ mm Hg, im zweiten Falle $= \frac{380 \cdot 60}{100} = 228$ mm Hg.

Für das Kohlenoxyd, über dessen Wirkung besonders die Arbeiten von Hüfner und Gruber Aufklärung gebracht haben, liegen die Verhältnisse nicht so einfach. Nach Gruber äussert ein CO Gehalt der Athmungsluft bis zu 0,2 % hauptsächlich störende Wirkungen auf die Respirationsthätigkeit. Steigt derselbe jedoch höher bis zu 0,4 %, so trat bei seinen Versuchstieren die Betäubung gegenüber den Athmungsbeschwerden bedeutend in den Vordergrund; doch konnten dieselben auch solche Concentrationen noch viele Stunden lang ohne Gefahr athmen und erholten sich nachher rasch. Wird dagegen der Gehalt an CO noch grösser, so ist eine Einstellung des Organismus auf das Gift nicht mehr möglich, und es tritt in kurzer Zeit, 30—60 Minuten, der Tod ein. Gruber kommt zu dem Schlusse, dass der Tierkörper über Mittel verfügen muss, das eingeathmete Gas unschädlich zu machen, sodass bei Concentrationen niedrigen Grades eine CO Anhäufung

verhindert wird. Es erklärt sich dies durch die antagonistische Wirkung des Sauerstoffs und Kohlenoxyds; denn die Entgiftung findet in der Weise statt, dass das *CO* zu CO_2 oxydiert und dadurch unschädlich gemacht wird. Nun hat aber, wie Hüfner gefunden hat, das *CO* eine ungefähr 200 mal stärkere Affinität zu dem Hämoglobin des Blutes als der *O*. Es ist also leicht verständlich, dass zwar bei geringen Concentrationen eine permanente Entgiftung stattfinden kann, sobald aber der *CO* Gehalt eine bestimmte Grenze überschreitet, *CO* sich im Blut anhäufen und das Tier an den Erscheinungen des *O* Mangels zu Grunde gehen muss. Auch hier ist die Abhängigkeit der Giftwirkung des Gases vom Partiardruck klar, doch wird dieselbe kompliciert durch das gleichzeitige Auftreten chemischer Massenwirkung, wie wir sie in dem Antagonismus wie *CO* und *O* gegenüber dem Hämoglobin vor uns haben.

Bei den Inhalationsanästheticis verdanken wir auch P. Bert die grundlegenden Untersuchungen. Er stellte seine Versuche in der Weise an, dass er in Gasometern, von bekanntem Gehalt, eine gewogene Menge des Anästheticums verdampfen und dann Hunde durch eine Trachealkanüle dieses dosierte Gemisch athmen lies. Er kam zu folgenden Ergebnissen:

I. Für Chloroform.[1])

Bei 4 g auf 100 l Luft blieb die Sensibilität während der ganzen Dauer des Versuchs bestehn. Der Tod trat ein nach 9 Stunden 30 Min.

---

[1]) Comptes rendus de la société de biologie: Séance du 7. avril 1883.

Bei 6—8 g auf 100 l Luft starben die Tiere nach 6—7 Stunden.

Bei 6 g blieb die Sensibilität, wenn auch abgeschwächt, bestehn; bei 8 g trat Unempfindlichkeit der Haut und sogar der Cornea ein, aber sie entwickelte sich nur langsam.

10 g auf 100 l Luft bewirkten Unempfindlichkeit in einigen Minuten, absolut ruhigen Schlaf und töteten in 5 Stunden.

Bei 12 g auf 100 l Luft trat der Tod in 1 Stunde 14 Min.,

bei 14 g und 16 g auf 100 l Luft in 40 Min.,

bei 18 g und 20 g auf 100 l Luft in 30 Min.,

bei 30 g auf 100 l Luft in 3 Min. ein.

Stets hörten die Athembewegungen eher auf als die Thätigkeit des Herzens.

II. Für Äther.[1])

Bei 20 g auf 100 l Luft tritt nach heftiger 5—6 Minuten dauernder Excitation in ungefähr einer halben Stunde Anästhesie ein, die aber nicht sehr tief ist. Das Tier stirbt nach 2 Stunden 20 Min.,

bei 25 g auf 100 l Luft entsteht 5 Min. lang lebhafte Excitation. Die Anästhesie ist mässig, der Tod tritt nach 2 Stunden ein,

bei 30 g auf 100 l Luft ist das Schauspiel fast dasselbe. Tod nach 1 Stunde 45 Min.,

bei 40 g auf 100 l Luft Tod in 1 Stunde,

bei 50 g auf 100 l Luft entsteht anfangs lebhafte

---

[1]) Comptes rendus de la société de biologie: Séance du 4 août 1883.

Excitation und nur langsam die Anästhesie Tod nach 40 Min.

Auch hier, wie beim Chloroform, hält die Athmung stets vor der Herzthätigkeit an. Eine dauernde Einathmung der Gifte führt stets den Tod herbei.

Die Untersuchungen P. Bert's sind insofern nicht ganz einwandsfrei, als erstens seine Methode nur in den Umrissen angegeben ist, sodass es unmöglich ist, sich ein genaues Bild davon zu machen. Zweitens hat er als Absperrungsflüssigkeit in den Gasometern Wasser benutzt, welches besonders die Ätherdämpfe stark absorbiert. Drittens ist es einleuchtend, dass ein tracheotomierter Hund, der zu den Versuchen doch festgebunden sein muss, durch die stattgehabte Verletzung und die Zwangslage, in der er sich befindet, das reine Bild des Vorgangs der Narkose erheblich trüben muss. Schliesslich lässt sich nicht leugnen, dass die Untersuchungen mit Äther doch etwas fragmentarisch ausgefallen sind. In Anbetracht dessen veranlasste mich Herr Prof. Dreser, mit einer Versuchsanordnung, welche diese Fehler vermeidet, die Untersuchungen über die Wirkung der Ätherdämpfe zu wiederholen und zu erweitern, und dieselben zur Vergleichung auch auf Bromäthyl und Chloroform auszudehnen. Es boten sich dabei erhebliche Schwierigkeiten, die zu mehrfacher Änderung der Versuchsanordnung zwangen.

Eine Mischung von Luft und dem Dampf des Narkotikums kontinuierlich zu erreichen, versuchte ich im Beginn meiner Versuche auf folgende Weise: In einem Ballon *A* hielt ich Luft unter dem konstanten Druck einer bestimmten Wassersäule. Aus dem-

selben führte eine Rohrleitung durch einen mit dem Narkotikum gefüllten Geissler'schen Apparat *B* in eine luftdicht abgeschlossene Glocke *C*, unter die das Versuchstier gesetzt wurde. Von dort ging eine Leitung zu einem mit Wasser gefüllten Ballon *D*, ebenfalls mit Vorrichtung für konstanten Zug einer Wassersäule. Lässt man nun aus dem Ballon *D* Wasser ablaufen, so wird das gleiche Volumen Luft aus dem Ballon *A* gesaugt, sättigt sich mit den Dämpfen des Narkotikums in dem Geissler'schen Apparat, tritt in die Glocke *C* und wird von dort aus in den Ballon *D* gesaugt. Um nun den Dampfgehalt dieses Gemisches variieren zu können, war unterhalb der Eintrittsstelle in die Glocke noch ein zweites durch einen Hahn *f* verschliessbares Rohr, das in die Luft führte, ferner hinter dem Geissler'schen Apparat ein Hahn *g* angebracht, sodass die Concentration des in die Glocke tretenden Luftgemisches durch die variierbare Öffnung des Rohres, welches reine Luft, und des andern, welches mit Dampf gesättigte Luft zuführte, reguliert werden konnte.

Bei den Versuchen musste sowohl eine Verarmung an O_2, als eine Anhäufung von CO_2 unter der Glocke und eine dadurch herbeigeführte Beeinflussung der Narkose ausgeschlossen werden. Es wurde zu dem Zwecke zur Ermittelung der erforderlichen Cirkulationsgeschwindigkeit der Luft in einigen Vorversuchen ohne Narkotikum nur reine Luft aus dem Ballon *A* durchgesaugt und aus dem durch die Glocke gesaugten Luftstrom mittels des „Hempel'schen Apparates für die technische Gasanlage" an einem zwischengeschalteten T-Rohr Luftproben entnommen und analysiert. Dabei ergaben sich folgende Zahlen:

Versuchstier	Zeit	pr. Minute durchgesaugte Luftmenge	producierte CO_2 in Vol.-Proc.
Ratte	nach 5 Min.	186 ccm	2,8 %
Ratte	nach 10 Min.	325 ccm	1,6 %
Meerschweinchen .	nach 30 Min.	233 ccm	5 %
Meerschweinchen .	nach 12 Min.	410 ccm	2,8 %
Meerschweinchen .	nach 25 Min.	460 ccm	2 %

Nun hat Miescher[1]) gefunden, dass schon ein CO_2-Gehalt der Luft, welcher den der menschlichen Expirationsluft noch nicht erreicht, die Athmung verstärkt, 10 % und 12 % verursachen dagegen schon dyspnoische Erscheinungen. Die höchsten gefundenen Werte für CO_2, — beim Meerschweinchen 5 % und bei Ratten 2,8 % —, können also noch keine lähmenden, sondern höchstens die Respiration anregende Wirkungen äussern.

In den Versuchen, die ich dann mit Äther als Narkotikum an Ratten anstellte, saugte ich daher im Durchschnitt 250 ccm Luft pr. Minute durch den Apparat. In diesen Versuchen war mehr eine allgemeine Orientierung beabsichtigt. Es zeigten sich in denselben verschiedene Mängel, an denen die Anordnung laborierte. Es war das hauptsächlich eine durch die Verdunstung des Äthers hervorgerufene Abkühlung des Geissler'schen Apparates, die ein stetes Sinken der Ätherdampftension mit sich brachte, also jede Gleichmässigkeit in der Zusammensetzung des Luftgemisches verhinderte. Ferner liess sich die Zusammensetzung des Luftgemisches nicht vorher

[1]) Archiv für Anatomie und Physiologie. Abteilung 1885 S. 368.

bestimmen, sondern musste stets durch die Gasanalyse erst gemessen werden. Diese Thatsachen zwangen zu einer Änderung der Versuchsanordnung, und zwar mussten dabei folgende Hauptbedingungen erfüllt werden:

Erstens musste die Zusammensetzung des zugeführten Luftgemisches konstant bleiben.

Zweitens musste dasselbe von vorher berechenbarer Zusammensetzung sein.

Drittens musste eine CO_2-Anhäufung unter der Glocke, wo sich das Tier befindet, vermieden werden.

Denn nur unter diesen Bedingungen ist es möglich, exakte Versuchsreihen zu gewinnen, die ein deutliches Bild der Wirkungsweise der verschiedenen Concentrationen abgeben können. Zu diesem Zweck wurde ein neuer Apparat[1]) konstruiert, der im Wesentlichen aus folgenden Teilen zusammengesetzt ist:

1. einer Vorrichtung, abgemessene Luftvolumina dem Tiere zuzuführen;
2. einer Vorrichtung, abgemessene Quanta des Narkotikums zu verdampfen und der Luft beizufügen;
3. einem Mischgefäss, um eine gleichmässige Concentration des Luftgemisches zu erzielen;
4. einer Glocke, unter der sich das Versuchstier befindet.

Teil 1 wird gebildet durch eine Glasflasche *A*, die mit gesättigter Kochsalzlösung gefüllt ist und durch einen Schlauch mit einer 1 oder 3 Liter fassenden Glaskugel *B* kommuniziert. Die 3 Liter fassende Kugel wurde benutzt bei Versuchen mit Chloroform und Bromäthyl oder wenn drei Ratten zu gleicher Zeit gebraucht wurden. Das obere Ende der Glas-

[1]) Vergl. Abbildung.

kugel läuft in ein T-förmiges Rohr aus, an welchem sich zwei Müller'sche Ventile befinden. Durch Heben und Senken der Flasche *A* kann Luft aus der Glaskugel *B* herausgetrieben bezw. hineingesaugt werden. Nun sind an der Kugel zwei Marken angebracht, von denen die eine einen Füllungszustand von *O*, die andere einen von 3 Liter bezeichnet. Die zugehörigen Stellungen der Niveauflasche *A* wurden genau herausprobiert und fixiert. Das eine Müller'sche Ventil kommuniciert mit der Aussenluft und gestattet nur den Eintritt von Luft in die Kugel bei Tiefstand der Flasche *A*, das andere Ventil kommuniciert mit den übrigen Teilen des Apparats und gestattet den Durchtritt von Luft dorthin bei Hochstand der Niveauflasche *A*, verhindert aber ein Zurückströmen von Luft aus den Teilen des Apparats bei Tiefstand derselben. Beide Ventile, sowie die Niveauflasche *A* sind, um das Wachstum von Pilzen und sonstigen Keimen aus der Luft zu verhindern, mit gesättigter Kochsalzlösung gefüllt. Von dem zweiten Ventil aus wird die abgemessene Luft durch eine Rohrleitung getrieben, in welche Teil 2 des Apparates, die Abmessvorrichtung für das Narkotikum mündet. Dieselbe besteht im Wesentlichen aus einem sich in zwei Schenkel teilenden Glasrohr, dessen einer Schenkel, welcher auf Hundertel ccm auskalibriert und auf einer Skala befestigt ist, in die Rohrleitung mündet, dessen anderer Schenkel in der Höhe des Rohres sich erweitert zu einem offenen Cylinder, in dem eine darüber gestellte, mit dem Narkotikum gefüllte Mariotte'sche Flasche *D* konstantes Niveau des flüssigen Narkotikums erhält. Das erforderliche Quantum flüssigen Narkotikums soll nun in der

Weise abgemessen werden, dass eine Quecksilbersäule in dem Rohr bis zu einer bestimmten Höhe gehoben wird. Dadurch wird eine an der Skala ablesbare Menge des Narkotikums in die Hauptleitung getrieben. Es wurde dies zuerst auf die Art erreicht, dass von dem unteren Ende des gegabelten Rohres ein dünner Schlauch in ein weites am andern Ende verschlossenes, mit Quecksilber gefülltes Gummirohr führte, welches zwischen den Backen eines einarmigen einen Tisch für die Niveauflasche *A* tragenden Hebels lag. Der Tisch ist so hoch gewählt, dass, wenn die Niveauflasche darauf gesetzt wurde, bei Niveaugleichheit die Flüssigkeit in der Kugel *B* bis zur oberen Marke reichte. Durch das Gewicht der Flasche wurde das Gummirohr komprimiert, das darin befindliche Quecksilber stieg in dem gegabelten Rohr und trieb die erforderliche Menge des Narkotikums heraus. Der Grad der Kompression liess sich leicht durch ein zwischen den Backen des einarmigen Hebels verschiebbares Arretierungsklötzchen regulieren. Es erwies sich jedoch diese Einrichtung beim Gebrauch, besonders bei höheren Concentrationen, nicht als praktisch und exakt genug und wurde deshalb folgendermassen modificiert: Das untere Ende des zweischenkligen Rohres führt durch einen Schlauch zu einem mit Quecksilber gefüllten Gefäss *C*, welches durch eine Arretierung so eingestellt wird, dass der Spiegel des Quecksilbers an der Teilungsstelle des zweischenkligen Rohres steht. Durch Heben des Gefässes *C* steigt das Quecksilber in dem zweischenkligen Rohre und treibt eine an der Skala ablesbare Menge des Narkotikums in die Luftleitung. Beim Senken geht es bis zur Teilungs-

stelle zurück und die Schenkel des Rohres können sich wieder mit dem Narkotikum füllen. Da nun das Narkotikum sich mit der durchstreichenden Luft mischen soll, so muss das Heben des Gefässes *C* gleichzeitig mit dem Heben der Flasche *A* geschehn. Dies wird dadurch erreicht, dass das Gefäss *C* an einer über zwei Rollen zu einer Kette führenden Schnur aufgehängt und die Kette durch ein Contregewicht beschwert ist, welches das Gewicht des Gefässes *C* nicht ganz erreicht. In die Kette greift mit einem Haken verstellbar eine Schnur, welche über eine tiefstehende Rolle zur Flasche *A* führt. Wird nun die Flasche *A* gehoben, so wird zugleich auch das Gefäss *C* gehoben und zwar um so höher, je kürzer das eingeschaltete Stück der Kette ist. Es ist also die zuströmende Menge des Narkotikums beliebig variierbar.

Von der Einmündungsstelle der Abmessvorrichtung führt die Rohrleitung mit geringem Gefälle in eine linsenförmige Erweiterung *E*, welche in ein Wasserbad taucht, das durch eine darunter befindliche Gasflamme erwärmt wird, dazu bestimmt, stets die gesamte Menge des Narkotikums vollständig zur Verdampfung zu bringen. Von dort aus führt eine Rohrleitung in einen als Mischgefäss dienenden 3 Liter fassenden Gummibeutel *F*, der eine gleichmässige Verteilung des Luftgemisches bewirkt. Von dort zieht ein Rohr in die Glocke, unter der sich das Versuchstier befindet. Ein verschliessbares, vor diesem Rohr abgehendes Zweigrohr gestattet jederzeit das Absaugen von Luftproben zur Analyse und Kontrolle des Luftgemisches.

Der Gang der Bereitung und Verwertung des

Luftgemisches ist also, um es nochmals zusammen zu fassen, kurz folgender: Man hebt die Flasche *A*. Dadurch werden 3 Liter Luft aus der Kugel *B* in die Rohrleitung getrieben und durch gleichzeitiges Heben des Gefässes *C* zu der an der Kette eingestellten Höhe eine bestimmte Menge Narkotikums in den Apparat gepumpt. Dieselbe verdampft in der linsenförmigen Erweiterung *E* vollständig, mischt sich gleichmässig mit der Luft in dem Mischbeutel *F* und tritt so in die Glocke, um dem Versuchstiere als Athmungsluft zu dienen.

Es ermangelt noch die Berechnung der Concentrationen der Luftgemische aus den bekannten Mengen flüssigen Narkotikums zu erläutern. Sie basiert auf dem Avogadro'schen Theorem, welches lautet: „Von 2 Gasen ist in gleich grossen Räumen, unter gleichem Druck und bei gleicher Temperatur die gleiche Anzahl Moleküle vorhanden.“ Es entsteht die Frage: Ist die Anwendung des Avogadro'schen Theorems bei solchen dampfförmigen Substanzen erlaubt?

Für die Concentrationen, die in unseren Versuchen zur Verwendung kamen, ist diese Berechnungsweise erlaubt; denn, wie die Physik lehrt, folgt die Ausdehnungcurve der Dämpfe ungefähr 30° oberhalb ihres Siedepunktes einer geraden Linie, wodurch die Anwendbarkeit des Boyle-Mariotte'schen Gesetzes erlaubt ist.

Zur Illustration das konkrete Beispiel von 5 % Ätherdampf bei 20° C., die Luft absolut trocken vorausgesetzt: Der Partiardruck des Ätherdampfes in dieser Concentration würde bei 0° in mm *Hg*.

$$\frac{760 \times 5}{100} = 38 \text{ mm } Hg$$

betragen. Sucht man in den Régnault'schen Tabellen der Dampfspannungen für Äther, Chloroform etc. nach, so ergiebt sich, dass gesättigter Ätherdampf bei einer Temperatur, die noch tiefer als — 20° liegen muss, 38 mm *Hg* Spannung entspricht, denn bei — 20° beträgt dieselbe schon 67,5 mm *Hg*.

Bei der Temperatur, bei welcher gewöhnlich experimentiert wurde, nämlich bei 20° C., darf demnach der Partiardruck in dem Luftgemisch immer noch derjenigen Spannung gleichkommen, die der gesättigte Ätherdampf bei — 10° besitzt, das ist nach Régnault 113,35 mm *Hg*. Danach würde sich der zugehörige Procentgehalt p berechnen zu

$$\frac{113{,}35}{760} = \frac{p}{100}$$

$$p = 14{,}9.$$

Es ergiebt sich also aus diesen Betrachtungen, dass es zulässig ist, der Berechnung der angewendeten Substanzen das Avogadro'sche Gesetz zu Grunde zu legen.

Es wiegt nun 1 Liter Wasserstoff von dem Molekulargewicht $H_2 = 2$ bei 0° und 760 mm *Hg* 0,08961 g. Die Molekulargewichte von Äther, Chloroform und Bromäthyl berechnen sich wie folgt:

Äther $= C_4 H_{10} O$		Chloroform $= C H Cl_3$		Bromäthyl $= C_2 H_5 Br$	
C_4	$= 48$	C	$= 12$	C_2	$= 24$
H_{10}	$= 10$	H	$= 1$	H_5	$= 5$
O	$= 16$	Cl_3	$= 106{,}5$	Br	$= 80$
$C_4 H_{10} O = 74$		$C H Cl_3 = 119{,}5$		$C_2 H_5 Br = 109$	

Da nun das Gewicht von 1 Liter Wasserstoff auf $H_2 = 2$ bezogen ist, so ist zur Berechnung des Gewichtes von 1 Liter gasförmigen Narkotikums 0,08961 mit dem halben Molekulargewicht zu multiplicieren. Im idealen Gaszustand gedacht würden bei 0° und 760 mm *Hg* 1 Liter Äther, Chloroform oder Bromäthyl also wiegen:

$0{,}08961 \times 37$ g resp. $0{,}08961 \times 59{,}75$ g und $0{,}08961 \times 54{,}5$ g.

$\log 0{,}08961 = 0{,}95236 - 2$
$\log \quad 37 = 1{,}56820$

$0{,}52056 = \log 3{,}315$ g = 1 Liter Äthergas

$\log 0{,}08961 = 0{,}95236 - 2$
$\log \quad 59{,}75 = 1{,}77634$

$0{,}72870 = \log 5{,}3542$ g = 1 Liter Chloroformgas

$\log 0{,}08961 = 0{,}95236 - 2$
$\log \quad 54{,}5 = 1{,}73640$

$0{,}68876 = \log 4{,}9838$ g = 1 Liter Bromäthylgas.

Um zu erfahren, welches Volumen diese in Gasform gedachten Äther-, Bromäthyl-, Chloroform-Quantitäten im flüssigen Aggregatszustand einnehmen, braucht man nur die für 1 Liter berechneten Gewichte durch die spec. Gewichte der betreffenden Flüssigkeiten zu dividieren. Nenne ich die Anzahl der gesuchten ccm $= x$, so ist

für Äther $x = \frac{3{,}315 \text{ g}}{0{,}72}$

$\log 3{,}315 = 0{,}52056$
$\log 0{,}72 = 0{,}85733 - 1$

$\log x = 0{,}66323 \qquad x = 4{,}605$ ccm

1 Liter Äthergas also = 4,605 ccm flüssigen Äthers bei 15° C.

für Chloroform $\frac{x = 5{,}3542 \text{ g}}{1{,}487}$

$\log 5{,}3542 = 0{,}72870$

$\log 1{,}487 = 0{,}17231$

$\log x = 0{,}55639 \qquad x = 3{,}6007$ ccm

1 Liter Chloroformgas also = 3,6007 ccm flüssigen Chloroforms bei 15° C.

für Bromäthyl $\frac{x = 4{,}8838 \text{ g}}{1{,}445}$

$\log 4{,}8838 \text{ g} = 0{,}68876$

$\log 1{,}445 = 0{,}15987$

$\log x = 0{,}52889 \qquad x = 3{,}3798$ ccm

1 Liter Bromäthylgas also = 3,3798 ccm flüssigen Bromäthyls bei 15° C.

Die Einrichtung unseres Apparates gestattet nur je 1000 ccm Luft abzumessen; zu dieser konstanten Luftmenge müssen, je nach dem gewünschten Procentgehalt, Narkotikummengen zugesetzt werden, die stets um etwas grösser sein müssen als der beabsichtigte Procentgehalt p und zwar um so mehr, je grösser p. Um nun für 760 mm *Hg* und 0° C. die für die einzelnen Procente nötige Anzahl ccm auszurechnen, nenne ich x die Zahl der gesuchten ccm in Dampfform, die zu 1000 ccm Luft hinzugesetzt werden müssen, um den gewünschten Procentgehalt p zu erhalten. Dann gilt die Gleichung

$$\frac{1000}{x} + x = \frac{100}{p}$$

$$1000\,p + px = 100\,x$$

$$1000\,p = x\,.\,(100 - p)$$

$$x = \frac{1000\,p}{100 - p}.$$

Nenne ich die für die Werte von x gesuchten ccm flüssigen Narkotikums y und die Flüssigkeitsmenge in ccm für ein Liter gasförmigen Narkotikums n, so besteht die Gleichung

$$\frac{1000}{x} = \frac{n}{y}$$

$$y = \frac{x \cdot n}{1000}.$$

Die folgende Tabelle giebt die verschiedenen Werte von x für die gebräuchlichen Werte von p, sowie die entsprechende Anzahl der ccm flüssigen Narkotikums für Äther, Chloroform und Bromäthyl an.

p	x	ccm $C_4 H_{10} O$	ccm $CHCl_3$	ccm $C_2 H_5 Br$
1	10,101	0,046514	0,036371	0,03414
2	20,408	0,093978	0,073483	0,06898
3	30,93	0,14242	0,11136	0,10453
4	41,238	0,1899	0,14848	0,13937
5	52,632	0,24237	0,18951	0,17789
6	63,83	0,29393	0,22983	0,21573
7	75,270	0,34662	0,27103	0,25440
8	86,957	0,40043	0,31311	0,29389
9	98,901	0,45544	0,35611	0,33426
10	111,11	0,51167	0,40008	0,37553
11	123,6	0,56915	0,44503	0,41772
12	136,36	0,62796	0,49101	0,46088

Der Berechnung für die anzuwendende Menge Flüssigkeit ist eigentlich zu Grunde gelegt der Normalbarometerstand von 760 mm Hg und die Normaltemperatur von 0°. Die Ausdehnung durch die Wärme würde daher z. B. das Volumen der 5 % für 20° vergrössern auf $5 \cdot (1 + \alpha \cdot 20) = 5 \cdot 1{,}0732 = 5{,}3660$.

Für die Versuche benutzte ich im Allgemeinen Ratten, doch wurden zur Vergleichung auch einige Versuche mit Hunden angestellt.

I. Äther.

Als Zeichen der eingetretenen völligen Narkose beobachtete ich bei den Versuchen das Verschwinden des Corneal-Reflexes. Es ist das allerdings bei Anwendung des Äthers kein so ganz sicheres Zeichen, wie etwa bei Anwendung des Chloroforms, was übrigens auch von den Chirurgen beobachtet wurde. Doch fällt bei höheren Concentrationen das Eintreten der völligen Anästhesie fast stets mit dem Verschwinden des Corneal-Reflexes zusammen, bei niedrigen verschwindet er bald vor, bald nach dem Eintreten der Anästhesie. In der folgenden Tabelle sind die mit Äther angestellten Versuche aufgeführt.

Versuchs-Nummer	Äthergehalt des Luftgemisches in Vol.-Proc.	Verschwinden des Co.-Refl. nach	Tod nach	Versuchstier	Körpergewicht
I	11,5	8min	31min	Ratte	290 g
II	11,1	11min	31min	„	316 g
III	9,1	7min	47min	„	259 g
IV	8,5	25min	1h 25min	„	257 g
V	6	19min	2h 4min	„	133 g
VI	5	27min	3h 22min	„	197 g
VII	4,2	28min		„	218 g
VIII	4,2	29min		„	260 g

Versuchs-Nummer	Äthermenge des Luftgemisches in Vol.-Proc.	Verschwinden des Co.-Refl. nach	Tod nach	Versuchstier	Körpergewicht
IX	4,2	26min		Ratte	173 g
X	4,2	25min		„	140 g
XI	3,2	14min		„	196 g
XII	3,2	15min		„	177 g
XIII	3,2	18min (29)		„	260 g
XIV	3,2	1h 28min (1h 5min)		„	222 g
XV	3,2	52min (54)		„	255 g
XVI	3,9	36min (46)		„	147 g
XVII	3,9	44min		„	180 g
XVIII	3,9	42min		„	230 g
XIX	3,9	41min (49)		„	193 g
XX	3,9	33min (35)		„	131 g
XXI	26		9min	„	306 g
XXII	6,9	29min (20)		Hund ♂	
XXIII	8	13min		„ ♂	
XXIV	8	13min		„ ♀	
XXV	10	10min		„ ♀	

Anmerkung. Die in Klammern beigefügten Zahlen bedeuten den Zeitpunkt, wo eine Reaktion auf Stechen in die Pfoten nicht mehr eintritt.

Wie aus dieser Zusammenstellung leicht zu ersehn, besteht eine ziemlich grosse individuelle Verschiedenheit der einzelnen Tiere gegen das Narkotikum, die sich in der sehr wechselnden Dauer bis zum Eintritt der Narkose zeigt und besonders bei niedrigen Concentrationen hervortritt. Im Ganzen aber bieten die Versuche ein sehr verschiedenes Bild, je nachdem hohe oder niedrige Concentrationen zur

Anwendung kamen. Zur Erläuterung seien einige Versuchsprotokolle aufgeführt.

No. II.

11,1 % Ätherdampf. Ratte 316 g. Beginn $4^h\ 22^{min}$.

4^h 23. Tier ruhig, kneift die Augen zu.

4^h 25. Tier liegt auf dem Bauch, athmet sehr schnell und schnappend.

4^h 27. Tier wälzt sich heftig umher, Athmung dyspnoisch, starker Speichelfluss.

4^h 31. Tier liegt auf der Seite, Athmung ruhiger.

4^h 33. Corneal-Reflex verschwunden.

4^h 36. Athmung schnappend, ruckweise.

4^h 52. Athmung steht.

Bei der Eröffnung des Thorax zuckt das Herz noch.

No. III.

9,1 % Ätherdampf. Ratte 259 g. Beginn $4^h\ 48^{min}$.

4^h 49. Tier sehr unruhig, kneift die Augen zu.

4^h 50. Tier schwankt, wälzt sich, liegt bald auf dem Bauche, Athmung frequent.

4^h 52. Tier liegt auf der Seite, reagiert auf Reize nicht mehr, Corneal-Reflex noch erhalten, Athmung äusserst frequent.

4^h 55. Corneal-Reflex verschwunden, Athmung langsamer, dyspnoisch.

5^h. Athmung ruhig, regelmässig, etwas angestrengt.

5^h 10. Athmung wird oberflächlich.

5^h 35. Athmung steht.

No. VI.

5 % Ätherdampf. Ratte 197 g. Beginn $10^h 33^{min}$.

Tier schnuppert ängstlich.

$10^h 45$. Athmung angestrengt, Tier unruhig, beginnt zu schwanken und sich zu wälzen.

$10^h 46$. Athmung beschleunigt, reichlicher Speichelfluss, Tier ruhig.

$10^h 50$. Tier liegt auf der Seite, Corneal-Reflex verschwunden.

12^h. Athmung wird oberflächlich, 26 Athemzüge pro Minute.

$1^h 55$. Athmung steht.

Temperatur in recto 26,3° C.

No. XVII.

3,9 % Ätherdampf. Ratte 180 g. Beginn $10^h 47^{min}$.

$10^h 56$. Tier liegt ausgestreckt auf dem Bauche.

$11^h 6$. Tier liegt meist ruhig, wälzt sich nur wenig.

$11^h 21$. Tier sehr unruhig, wälzt sich hin und her.

$11^h 25$. Tier liegt ruhig auf der Seite, reagiert noch auf Stechen.

$11^h 31$. Corneal-Reflex verschwunden, auf Stechen keine Reaktion mehr.

Die Athmung war während der ganzen Zeit kräftig, zeitweise etwas beschleunigt. Das Tier erholt sich in kurzer Zeit.

No. XVIII.

3,9 % Ätherdampf. Ratte 230 g. Beginn $3^h 52^{min}$.

$3^h 56$. Tier sitzt meist ruhig, geringe Unsicherheit bei Bewegungen.

4h. Tier schwankt.
4h 15. Tier wälzt sich unruhig hin und her.
4h 20. Tier liegt ruhig auf der Seite.
4h 34. Tier reagiert nicht mehr auf Stechen, Corneal-Reflex verschwunden.

Die Athmung war kräftig und nur wenig beschleunigt, das Tier erholt sich schnell.

No. XX.

3,9 % Ätherdampf. Ratte 131 g. Beginn 3h 53min.

3h 56. Tier beginnt zu schwanken, ist ziemlich unruhig.
4h. Tier sitzt ruhig.
4h 7. Tier wälzt sich herum.
4h 15. Tier liegt ruhig auf der Seite.
4h 26. Corneal-Reflex fort, auf Stechen noch Reaktion.
4h 28. Auf Stechen keine Reaktion mehr.

Die Athmung blieb kräftig und war nur wenig beschleunigt.

No. XI.

3,2 % Ätherdampf. Ratte 196 g. Beginn 4h 7min.

4h 9. Tier ruhig, scheint nicht belästigt.
4h 15. Tier wird unruhig, schwankt.
4h 16. Athmung etwas beschleunigt, Tier liegt auf dem Bauche.
4h 17. Tier reagiert noch auf stärkeres Stechen.
4h 19. Tier liegt still auf der Seite.
4h 21. Corneal-Reflex verschwunden, auf Stechen in die Pfoten keine Reaktion.

Die Athmung war kräftig und etwas beschleunigt.

No. XIV.

3,2 % Ätherdampf. Ratte 222 g. Beginn $4^h\ 9^{min}$.

$4^h\ 11$. Tier beginnt zu schwanken, Athmung beschleunigt.

$4^h\ 23$. Tier wälzt sich, reagiert noch prompt auf Reize.

$4^h\ 31$. Tier liegt meist ruhig auf dem Bauche, reagiert nur noch auf stärkere Reize.

$5^h\ 4$. Tier liegt auf der Seite, reagiert noch auf Stechen in die Pfote. Corneal-Reflex noch erhalten.

$5^h\ 14$. Tier reagiert auf Stechen nicht mehr.

$5^h\ 37$. Corneal-Reflex verschwunden, Athmung blieb kräftig, doch ist die Narkose unruhig.

Was nun zuerst die Versuche II, III und VI anbelangt, in denen die Narkose bis zum Tode der Tiere fortgesetzt wurde, so zeigt sich ein fundamentaler Unterschied zwischen den Versuchen, die mit hohen und denen, die mit mittleren oder niedrigen Concentrationen ausgeführt wurden. Denn bei ersteren ist die Todesursache eine plötzliche Lähmung des Athemcentrums, der Tod also eine direkte Folge der Vergiftung. Bei den letzteren aber tritt der Tod durch allmähliche Abkühlung ein, welche, wie in Versuch VI, die Körpertemperatur bis auf 26,3° C. herabdrücken kann. Es ist das ein ähnliches Verhalten, wie man es bei anderen Narkoticis, z. B. Morphin und Alkohol, auch zu beobachten Gelegenheit hat. Der Übergang der beiden Todesursachen scheint nach

den angestellten Versuchen bei etwa 7 % Ätherdampf zu liegen.

Die Zeit, welche bis zum Eintritt der Narkose vergeht, scheint auf den ersten Blick die unregelmässigsten Schwankungen darzubieten. Sicher spielt in dieser Beziehung, bei Tieren wie bei Menschen, die individuelle Disposition, bei Menschen auch die Lebensweise eine bedeutende Rolle. Abgesehen davon bewirken aber die Ätherdämpfe namentlich in höheren Concentrationen eine beträchtliche Reizung der Respirationsschleimhäute, die zu einer starken Schleimabsonderung in den Luftwegen führt. Dies mag mit dazu beitragen, dass der Ausgleich der Ätherdampfspannung im Körper und in der Athmungsluft bei niedriger Concentration, wo die Schleimabsonderung gering ist, viel schneller vor sich geht, als bei hoher, wo Trachea, Bronchien und Lungenalveolen alsbald mit Schleim gefüllt sind. Daher tritt die Narkose z. B. bei 8,5 % (Versuch IV) in 25 Minuten, bei 6 % (Versuch V) in 19 Minuten, bei 5 % (Versuch VI) in 27 Minuten, bei 4,2 % (Versuch VII—X) in 25—29 Minuten, also trotz der grossen Concentrationsdifferenzen, in nicht wesentlich verschiedener Zeit ein, ja einige anscheinend besonders disponierte Tiere wurden bei 3,2 % (Versuch XI - XIII) schon in 14—18 Minuten narkotisirt.

Indessen wurde bei 3,2 % Ätherdampf zwar Insensibilität, aber kaum eine chirurgisch brauchbare Narkose erzielt; indem die Tiere, auch nach Verschwinden des Corneal-Reflexes, sich noch häufig bewegten und aus der Glocke entfernt, fast momentan der Corneal-Reflex wiederkehrte, sowohl in den Versuchen XI—XIII, wo die Versuchsdauer nur eine

kurze, als in Versuch XIV und XV, wo die Versuchsdauer eine relativ lange gewesen war. Es kann wohl demnach diese Concentration ungefähr als die niedrigste angesehen werden, bei welcher überhaupt noch eine Narkose mit völliger Anästhesie und Verschwinden des Corneal-Reflexes zu Stande kommt.

Einen sehr wesentlichen Faktor bei der Narkose bildet das Verhalten der Athmung. Gleichzeitige Vergiftung von drei Ratten unter derselben Glocke überzeugt sehr deutlich, dass die ungleiche Athmung der Tiere die ungleich rasche Entwicklung der Narkose verursacht, trotzdem alle sonstigen Umstände, die Zusammensetzung des Äther-Luftgemisches. die Ventilationsgeschwindigkeit, Versuchstemperatur etc. genau gleich sind.

Ist die Concentration hoch, so tritt sehr schnell eine starke Beschleunigung der Athmungsfrequenz ein. Durch die Absonderung von Schleim in Trachea und Bronchien, welche sich bei Hunden (Versuch XXIII und XXV) auch durch Auskultation in dem Auftreten zahlreicher bronchitischer Geräusche nachweisen liess, wird die Athmung angestrengt und dispnoisch, meist erst mit Eintritt der Toleranz ruhiger und langsamer. Zuletzt wird die Athmung oberflächlich, oft schnappend, und bleibt plötzlich stehn. Ist der Äthergehalt der Athmungsluft geringer, so tritt die Dyspnoe weniger hervor, fehlt auch manchmal ganz. Dagegen zieht sich das Endstadium sehr lange hin. Die Athmung nimmt langsam an Tiefe ab, wird immer oberflächlicher, zuletzt ganz flach, setzt auch öfters aus und hört schliesslich ganz auf. Bei 4 % und noch weniger Ätherdampf in der Athmungsluft ist die Alteration der Athmungsthätigkeit eine sehr ge-

ringe. Es tritt meist nur eine Erhöhung der Athmungsfrequenz auf.

In allen Versuchen, welche nur bis zum Eintritt der Narkose fortgesetzt wurden, zeigte sich, dass die Tiere sich von den Einwirkungen des Äthers sehr schnell erholten. Schädliche Nachwirkungen konnte ich niemals beobachten.

II. Chloroform.

Der grösseren Giftigkeit dieser Substanz entsprechend, bewegen sich die Versuche mit Chloroform in viel engeren Grenzen, als diejenigen mit Äther. Dieselben sind in der folgenden Tabelle (S. 31) zusammengestellt.

Der Eintritt der völligen Narkose, wie er sich im Verschwinden des Corneal-Reflexes kundgiebt, unterliegt für die einzelnen Dosen verhältnismässig geringen Schwankungen, die aber, wie die Zusammenstellung zeigt, nicht etwa durch die Grösse der Tiere bedingt werden. Für die niedrigen Dosen von 1,3 % und 1 % muss noch bemerkt werden, dass die Anästhesie schon vor dem Verschwinden des Corneal-Reflexes einzutreten pflegt.

Im Allgemeinen ist die Einwirkung des Chloroforms eine sehr schwere und eingreifende. Es lässt sich dieses Verhalten am besten an der Hand der Versuchsprotokolle zeigen, von denen ich deshalb einige mitteilen will.

No.	Chloroformgehalt des Luftgemisches in Vol.-Proc.	Verschwinden des Co.-Refl. nach	Tod nach	Versuchstier	Gewicht
I	4	4min	18min	Ratte	227 g
II	2,5	10min	42min	„	195 g
III	2,5	11min	35min	„	205 g
IV	2,5	10min	30min	„	129 g
V	2	11min	51min	„	241 g
VI	2	14min	50min	„	139 g
VII	2	13min	41min	„	176 g
VIII	1,3	35min	58min	„	280 g
IX	1,3	35min	1h 2min	„	213 g
X	1,3	35min	1h 42min	„	180 g
XI	1	59min	2h	„	260 g
XII[1])	1	43min		„	210 g
XIII	1	43min	49min	„	165 g
XIV	3,5	6min	24min	Hund ♀	

I.

4 % Chloroformdampf. Ratte 227 g.
Beginn 4h 56min.

4h 57. Tier schwankt stark.

4h 59. Tier liegt auf dem Bauch.

5h. Tier liegt auf der Seite. Corneal-Reflex verschwunden, auf Stechen keine Reaktion.

5h 14. Athmung steht, Herz schlägt noch kurze Zeit.

1) Das Tier wurde nach 1h 42min aus der Glocke genommen, kam sehr langsam wieder zu sich, starb aber in der Nacht darauf.

V.

2 % Chloroformdampf. Ratte 214 g.

Beginn $4^h\,22^{min}$.

$4^h\,25$. Tier schwankt unsicher.

$4^h\,27$. Tier kann nur schwer kriechen, zieht die Hinterbeine nach.

$4^h\,28$. Tier liegt auf dem Bauch.

$4^h\,30$. Tier liegt auf der Seite, vereinzelt krampfartige Zuckungen der Extremitäten.

$4^h\,33$. Tier reagiert auf Reize nicht mehr, Corneal-Reflex verschwunden, Athmung kräftig.

$5^h\,13$. Athmung steht.

X.

1,3 % Chloroformdampf. Ratte 180 g.

Beginn $4^h\,3^{min}$.

$4^h\,4$. Tier unsicher in seinen Bewegungen.

$4^h\,11$. Tier liegt ruhig auf dem Bauch.

$4^h\,20$. Tier zeigt etwas Unruhe.

$4^h\,24$. Tier liegt wieder still, reagiert noch auf Reize.

$4^h\,32$. Tier liegt auf der Seite, reagiert auf Stechen nicht mehr.

$4^h\,36$. Corneal-Reflex noch vorhanden.

$4^h\,47$. Corneal-Reflex verschwunden.

$5^h\,45$. Athmung steht. Herz schlägt noch kurze Zeit schwach, Temperatur in recto 29° C.

XII.

1 % Chloroformdampf. Ratte 210 g.
Beginn $5^h\ 12^{min}$.

$5^h\ 15$. Tier schwerfällig und unsicher.
$5^h\ 18$. Tier schwankt stark.
$5^h\ 30$. Tier liegt auf dem Bauch meist ruhig, bewegt sich aber von Zeit zu Zeit noch.
$5^h\ 44$. Tier liegt auf der Seite, reagiert auf Reize nicht mehr, Corneal-Reflex noch erhalten.
$5^h\ 55$. Corneal-Reflex verschwunden.
$6^h\ 55$. Tier wird noch schwach athmend aus der Glocke genommen. Durch längere künstliche Athmung und Warmhalten am Ofen wird die Athmung $7^h\ 15$ besser.
$7^h\ 18$ erscheint der Corneal-Reflex wieder, das Tier erholt sich nach und nach, stirbt aber in der Nacht.

XIII.

1 % Chloroformdampf. Ratte 165 g.
Beginn $5^h\ 12^{min}$.

$5^h\ 15$. Tier schwerfällig, schwankt etwas.
$5^h\ 18$ Tier schwankt stark.
$5^h\ 25$. Tier liegt ruhig auf dem Bauch.
$5^h\ 44$. Tier reagiert auf Stechen nicht mehr, Corneal-Reflex noch erhalten.
$5^h\ 48$. Athmung etwas dyspnoisch.
$5^h\ 55$. Corneal-Reflex verschwunden, Athmung flach.
$6^h\ 1$. Athmung steht, Herz schlägt noch schwach, trotz künstlicher Athmung kehrt dieselbe nicht wieder.

XIV.

3,5 % Chloroformdampf. Hund ♀.

Beginn $4^h\,41^{min}$.

$4^h\,42$. Hund speichelt stark.

$4^h\,43$. Kurze, aber heftige Excitation.

$4^h\,45$. Hund ruhig, Athmung etwas dyspnoisch.

$4^h\,48$. Corneal-Reflex verschwunden, Athmung ruhiger.

$5^h\,5$. Athmung steht.

Wie schon P. Bert gefunden hat, tritt auch bei Chloroformvergiftung der Tod durch Athemlähmung ein. Eine primäre Herzlähmung habe ich niemals beobachten können. Erst bei sehr niedrigen Dosen 1,3 %, 1 % und weniger, wirkt die allgemeine Abkühlung als Todesursache mit. Dieselbe erniedrigte die im Rectum gemessene Körpertemperatur z. B. in Versuch X auf 29° C., in Versuch XI auf 28,2° C. Da die Chloroformdämpfe nur wenig irritierend auf die Schleimhäute einwirken, trat eine dadurch bedingte Behinderung der Athmungsthätigkeit nicht hervor. Nur bei dem Versuch mit dem Hunde (Versuch XIV) zeigte sich gleich im Beginn der Narkose eine massenhafte Speichelabsonderung. Hier trat auch eine heftige, wenn auch nur kurze Zeit andauernde, Excitation auf, welche bei Ratten fast vollständig fehlte. Überhaupt verliefen die Narkosen ungleich ruhiger als bei Anwendung des Äthers. Die Tiere machten sehr bald, nachdem sie unter die Glocke gesetzt waren, den Eindruck tiefer Betrunken-

heit. Sie schwankten hin und her, waren ihrer Gliedmassen nicht mächtig, stolperten über einander; doch fehlte, bis auf eine Beobachtung (Versuch V) in den Bewegungen Jedes krampfartige. Vielmehr zeigten dieselben nur Symptome der Schwäche und der Unfähigkeit, die Gliedmassen richtig zu gebrauchen. Die Tiere lagen dann ganz ausgestreckt auf dem Bauche und fielen schliesslich auf die Seite. Gegen Ende der Narkosen nahmen, wenn sie länger dauerten, die Athemzüge langsam an Tiefe ab und hörten schliesslich ganz auf. Bei hohen Dosen geschah dies viel unvermittelter. Auf noch eben ganz kräftige Athmung sieht man dann plötzlich ein paar schnappende Athemzüge und völliges Sistieren der Athmung folgen. Wiederbelebungsversuche erwiesen sich, auch wenn die Herzthätigkeit noch im Gange war, als nutzlos. Auch in dem Fall, dass, wie in Versuch XII, das Tier noch lebend aus der Glocke genommen wurde und sich scheinbar völlig wieder erholte, waren doch die Einwirkungen der länger dauernden Chloroforminhalation so tiefgreifende, dass dasselbe ihnen nach kurzer Zeit erlag.

III. Bromäthyl.

Der Intensität der Wirkung nach auf den Tierkörper nimmt das Bromäthyl eine Mittelstellung ein zwischen Äther und Chloroform. Die Ergebnisse der damit angestellten Versuche zeigt die folgende Zusammenstellung:

No.	Bromäthyl-gehalt des Luftgemisches in Vol.-Proc.	Verschwinden des Co.-Refl. nach	Tod nach	Versuchstier	Gewicht
I	14,3	3min	9min	Ratte	313 g
II	12,7	4min	18min	„	272 g
III	11	5min	18min	„	302 g
IV	10	4min	15min	„	267 g
V	7	16min	40min	„	210 g
VI	4	18min	3h 42min	„	165 g
VII	4	18min	1h 52min	„	288 g
VIII[1])	4	17min		„	275 g
IX	3	20min	4h 45min	„	244 g
X[1])	3	10min		„	147 g
XI	3	11min	2h 53min	„	200 g
XII	2	nach 1h nicht narkotisiert		„	270 g
XIII	2	desgl.		„	135 g
XIV	2	desgl.		„	117 g
XV	8	6min	1h 11min	Hund ♀	

In hohen Dosen zeichnet sich das Bromäthyl durch seine äusserst schnelle Herbeiführung einer tiefen Narkose aus, eine Eigenschaft, die wohl zu seiner zahlreichen Anwendung in der poliklinischen und zahnärztlichen Praxis, wo es sich meist um nur kurz andauernde Narkosen handelt, Veranlassung gegeben hat. Dass trotz der kurzen Anwendung das Mittel nicht ohne Gefahr ist, zeigt das schnelle Eintreten

[1]) In Versuch VIII und X wurden die Tiere nach 22min bezw. 30min aus der Glocke entfernt, erholten sich schnell, starben aber in der folgenden Nacht.

des Todes in Versuchen mit Dosen, die, wie die Untersuchungen Dreser's in der chirurgischen Poliklinik zu Tübingen und zu Bonn lehren, durchaus nicht über die Grenze der in der Praxis vorkommenden hinausgehn. Dreser fand als höchste Zahlen 14,6 %, 13,8 % und 12,8 % Bromäthyldampf in der Maskenluft, Dosen, welche bei meinen Versuchen (I—III) die Tiere in 9—18^{min} töteten. Die Details der Narkosen illustrieren am besten einige Versuchsprotokolle.

I.

14,3 % Bromäthyldampf. Ratte 313 g.

Beginn 4^{h} 42^{min}.

4^{h} 43. Tier etwas unruhig, schwankt stark, Athmung sehr beschleunigt.

4^{h} 43½. Tier liegt auf der Seite, Athmung etwas langsamer, ruckweise.

4^{h} 45. Corneal-Reflex verschwunden, Athmung sehr frequent und oberflächlich.

4^{h} 51. Athmung steht.

III.

11 % Bromäthyldampf. Ratte 302 g.

Beginn 4^{h} 28^{min}.

4^{h} 29. Tier unruhig und unsicher.

4^{h} 30. Tier schwankt stark, wälzt sich.

4^{h} 31. Tier liegt auf dem Bauch, Athmung sehr frequent.

4^{h} 32. Tier reagiert auf Reize nicht mehr, Corneal-Reflex noch vorhanden.

4^{h} 33. Corneal-Reflex verschwunden, Athmung oberflächlich, etwas langsamer.

$4^h 39$. Athmung etwas kräftiger, weniger frequent.
$4^h 46$. Athmung steht.

V.

7 % Bromäthyldampf. Ratte 210 g. Beginn 11^h.

$11^h 2$. Athmung stark beschleunigt, Tier ruhig.
$11^h 3$. Tier fällt auf die Seite, liegt ruhig.
$11^h 7$. Tier reagiert auf Stechen nicht, Athmung äusserst frequent, Corneal-Reflex noch vorhanden.
$11^h 11$. Athmung etwas langsamer.
$11^h 16$. Corneal-Reflex verschwunden, starker Speichelfluss.
$11^h 21$. Athmung sehr oberflächlich.
$11^h 40$. Athmung steht, Herz schlägt noch schwach.

VII.

4 % Bromäthyldampf. Ratte 288 g.
Beginn $3^h 48^{min}$.

$3^h 53$. Tier sehr unsicher.
$3^h 58$. Tier schwankt stark, Athmung sehr frequent.
$3^h 59$. Tier ruhig, liegt ausgestreckt auf dem Bauch.
$4^h 6$. Tier liegt auf der Seite, reagiert nicht auf Stechen, Corneal-Reflex verschwunden.
$4^h 10$. Athmung etwas langsamer.
$5^h 40$. Athmung steht, Herz schlägt noch kurze Zeit schwach. Temperatur in recto 30,1° C.

IX.

3 % Bromäthyldampf. Ratte 244 g.
Beginn $4^h 29^{min}$.

$4^h 32$. Tier schwankt stark.

$4^h 35$. Tier liegt ruhig auf dem Bauch, Athmung sehr frequent.

$4^h 39$. Tier liegt auf der Seite, hält die Augen geschlossen, daher Corneal-Reflex nicht zu prüfen, reagiert auf Stechen nicht mehr.

$4^h 49$. Corneal-Reflex verschwunden.

5^h. Athmung etwas langsamer, mehr oberflächlich.

$6^h 15$. Athmung flach, ziemlich regelmässig, nicht beschleunigt.

$9^h 14$. Athmung steht, Herz schlägt noch sehr schwach 1 Minute lang. Temperatur in recto 22,6° C.

X.

3 % Bromäthyldampf. Ratte 147 g.
Beginn $4^h 29^{min}$.

$4^h 31$. Tier unsicher, etwas unruhig.

$4^h 32$. Tier schwankt, ist sehr schwerfällig.

$4^h 35$. Tier liegt auf dem Bauch ruhig, Athmung ist sehr beschleunigt.

$4^h 39$. Tier liegt auf der Seite, Corneal-Reflex verschwunden.

$4^h 59$. Tier wird aus der Glocke genommen, athmet ziemlich kräftig. Der Corneal-Reflex erscheint sehr schnell wieder. Das Tier wird in kurzer Zeit wieder munter.

In der folgenden Nacht stirbt es, aus der Blase entleert sich auf Druck eine geringe Menge blutigen Harns.

XII.

2 % Bromäthyldampf. Ratte 270 g.
Beginn $4^h 55^{min}$.

Bis $5^h 3$ sitzt das Tier ganz ruhig, scheint keine wesentliche Belästigung zu empfinden, Athmung nur wenig beschleunigt.

$5^h 4$. Tier bewegt sich etwas schwerfällig aber ziemlich sicher, verhält sich meist ruhig.

$5^h 11$. Tier schwankt etwas.

$5^h 55$. Tier wird herausgenommen, ist noch nicht narkotisiert und sehr bald wieder völlig munter, stirbt in der folgenden Nacht.

XIV.

2 % Bromäthyldampf. Ratte 117 g.
Beginn $4^h 56^{min}$.

5^h. Tier scheinbar wenig belästigt, zeigt keine Unruhe; Athmung etwas beschleunigt.

$5^h 4$. Tier verhält sich meist ruhig, bewegt sich ziemlich sicher, nur etwas schwerfällig.

$5^h 10$. Tier etwas unsicher.

$5^h 12$. Tier schwankt stärker.

$5^h 56$. Versuch abgebrochen. Das aus der Glocke entfernte Tier ist noch nicht narkotisiert, erholt sich schnell und stirbt in der folgenden Nacht. Aus der Blase entleeren sich auf Druck ein paar Tropfen blutigen Harns.

XV.

8 % Bromäthyldampf. Hund ♀. Beginn $3^h 38^{min}$.

$3^h 40$. Hund speichelt stark, taumelt.
$3^h 41$. Heftige Excitation mit Abwehrbewegungen und Heulen.
$3^h 44$. Tier ruhig, Athmung beschleunigt, Corneal-Reflex verschwunden.
$3^h 51$. Athmung sehr frequent.
$3^h 54$. Athmung etwas langsamer.
$4^h 7$. Athmung etwas ungleichmässig.
$4^h 40$. Hund macht Schwimmbewegungen, athmet sehr frequent.
$4^h 47$. Athmung oberflächlicher.
$4^h 48$. Athmung schnappend.
$4^h 49$. Athmung steht, Herzschlag noch kurze Zeit zu fühlen.

In Bezug auf den Tod durch Bromäthylinhalation gilt für dieses Anästhetikum, wie aus den Versuchen hervorgeht, dasselbe, wie für Äther und Chloroform. Stets ist die Athemlähmung das Primäre, während die Herzthätigkeit noch kurze Zeit fortbesteht. Die Abkühlung erreichte bei niedrigen Dosen sehr hohe Grade, 25,2° C. (Versuch VI) und 22,6° C. (Versuch IX), die niedrigste Temperatur, welche ich überhaupt beobachtete. Ferner machte sich besonders eine giftige Nachwirkung auf den Organismus der Tiere geltend. Es blieb keines der Tiere, welche die Bromäthyldämpfe eingeathmet hatten, am Leben, trotz verhältnissmässig kurzer Dauer der Inhalation (22 Minuten, Versuch VIII, 30 Minuten, Versuch X) und trotz sehr niedriger Concentration (2 % Ver-

such XII, XIII, XIV). Bei dreien dieser Tiere zeigte sich nach dem Tode blutiger Harn, ein Umstand, der wohl auf die Ausscheidung von schwere Nierenreizung verursachenden Zersetzungsprodukten des Bromäthyls hinweist, die sich im Chemismus des Tierkörpers bilden. Dass auch beim Menschen ähnliche Nachwirkungen stattfinden können, beweist ein Fall, den Bönnecken[1]) beobachtete, und den ich deshalb im Auszug wiedergebe:

„Patientin, 19jähr. junge Dame, wurde zwecks Vornahme einer Zahnoperation mit ca. 15 g Bromäthyl narkotisiert. Nach wenigen Athemzügen starke Excitation, nach $1^1/_2$ Minuten ruhige Narkose, in welcher einige Zahnreste entfernt wurden. Das Erwachen erfolgte erst nach 10 Minuten. Patientin fuhr darauf nach Hause. 2 Stunden nach der Narkose fand Bönnecken die Patientin in tiefem Coma. Hände und Füsse waren kalt, Puls klein, kaum fühlbar, Athmung oberflächlich, etwas frequent, alle 3 Minuten mühsamer und tiefer und setzte auf eine halbe Minute aus. Durch Hautreize aus der Betäubung erweckt, klagte Patientin über Luftmangel und Gefühllosigkeit in Händen und Füssen. Beim Einflössen von Kaffee und Champagner zeigten sich Schluckbeschwerden. Nach Campherinjektionen hob sich der Puls etwas und wurde bald kräftiger. Die Athmungs- und Bewusstseinsstörungen dauerten noch bis 19 Stunden nach der Narkose fort. In dem in der Nacht nach der Narkose gelassenen Harn fanden sich grosse Mengen Aceton und Acetessigsäure."

[1]) Vorgetragen in der niederrheinischen Gesellschaft für Naturwissenschaft und Heilkunde zu Bonn. Sitzung vom 28. Mai 1894.

Es trat also in diesem Fall, nachdem sich die Patientin schon scheinbar vollständig wieder erholt hatte, ein langdauerndes schweres Coma mit drohender Athemlähmung auf. Etwas Ähnliches mag wohl auch bei den Versuchstieren den nachträglichen Tod verursacht haben, bei denen nicht durch Campherinjektionen und andere Analeptika die drohende Katastrophe hintangehalten wurde.

Sonst war bei den Versuchen die Athmung durch die Bromäthylinhalation nur in geringem Grade betroffen. Typisch zeigte sich nur im Anfang der Narkosen eine mehr oder weniger starke Beschleunigung, die nach Eintritt völliger Betäubung sich meist mässigte, dagegen keine dyspnoischen Erscheinungen, welche auf direkte Reizung der Luftwege zurückzuführen wären.

Auch das beim Menschen beobachtete schnelle Aufwachen aus der Bromäthylnarkose konnte ich bei meinen Versuchen bestätigen. Im Übrigen verliefen die Narkosen durchaus analog denen mit Chloroform, mit welchen sie auch besonders die tiefe reaktionslose Betäubung gemein haben.

Die Gefährlichkeit der Inhalationsanästhetika liegt für die Narkose vor Allem in der Grösse des Spielraums, der gegeben ist durch die Höhe derjenigen Concentration, welche noch in kurzer Zeit durch Athemlähmung direkt zum Tode führen kann, und jener, welche gerade ausreicht, um eine brauchbare Narkose herbeizuführen resp. zu unterhalten. Dieser Spielraum, von P. Bert als „zone maniable“ bezeichnet, ist sicherlich beim Äther am grössten. Man kann ihn etwa von 8 % bis 4 % rechnen, ja für

die Unterhaltung der Narkose werden wohl auch noch geringere Dosen ausreichen. Für Chloroform dagegen ist diese Zone bei weitem am ungünstigsten. Man wird kaum über 2 % hinausgehn dürfen, und zur Fortführung der Narkose werden Concentrationen unter 1 % schwerlich genügen.

Bei der neuerdings vielgerühmten Tropfmethode, wo in gleichen Zeiträumen gleiche Mengen Chloroform auf die Maske tropfenweise aufgegossen werden, bekommt derjenige Patient, welcher langsam und tief athmet, ein viel höher concentriertes Luftgemisch, als ein schnell Athmender, ist also einer Überdosierung selbst bei dieser vorsichtigen Methode leicht ausgesetzt. Wenn man dies bedenkt, muss man sich um so mehr wundern über eine Mischung, die in einem sehr verbreiteten Lehrbuch der Arzneimittellehre als sicher wirkendes Anästhetikum empfohlen wird.[1]) Es ist dies ein Gemenge von 19 Liter N_2O, $^3/_4$ Liter Luft und den Dämpfen von 9 g Chloroform. Es sind danach in dem Gemenge ungefähr 8 % Chloroformdampf enthalten. An der sicheren Wirkung dieser Mischung ist allerdings kaum zu zweifeln, wenn man bedenkt, dass nach den Versuchen P. Berts ein Chloroformgehalt von noch nicht ganz 6 % einen Hund in 3 Minuten, in meinem Versuch 3,5 %, also noch nicht die Hälfte der empfohlenen Concentration, einen Hund in 24 Minuten töteten!

Dagegen erscheint das Bromäthyl unter diesem Gesichtspunkt als bedeutend weniger gefährlich. Es

[1]) Cloetta-Filehne: Lehrbuch der Arzneimittellehre. 1893 Seite 57.

bliebe ein Spielraum für die Narkose von etwa 7 % bis unter 3 %. Jedoch kommen für die Gesamtbeurteilung noch andere Umstände in Betracht, welche das Verhältnis etwas zu verschieben geeignet sind. Dies ist für die Äthernarkose besonders der reizende und schädigende Einfluss auf die Luftwege und die weniger tiefe und ruhige Narkose, für Bromäthyl die äusserst gefährlichen Nachwirkungen. Dass die Schädigungen der Äthernarkose für nicht zu sehr ins Gewicht fallend, gegenüber ihrer geringeren direkten Lebensgefahr, angesehen werden, beweist die zahlreiche Anwendung und die stets sich mehrenden Empfehlungen derselben. Um nun kurz die Vorteile und Nachteile der besprochenen Anästhetika zusammenzufassen, so spricht

für Äther:

1. der verhältnismässig grosse Spielraum, in dem sich die Concentration ohne direkte Gefahr für den Narkotisierten bewegen kann;
2. das ziemlich schnelle Erwachen aus der Narkose;

gegen Äther:

1. längere Dauer bis zum Eintritt der Narkose;
2. die Schädigung der Luftwege;
3. die geringere Tiefe und Ruhe der Narkose;

für Chloroform:

1. der schnelle Eintritt der Narkose;
2. die Tiefe und Gleichmässigkeit der Wirkung;

gegen Chloroform:

die Gefahr, welche aus der leicht entstehenden Überdosierung entspringt;

für Bromäthyl:

1. das schnelle Eintreten der Narkose;
2. das rasche Erwachen aus derselben;
3. die verhältnismässig geringe Gefahr einer Überdosierung;

gegen Bromäthyl:

die Gefahr schwerer, das Leben bedrohender Nachwirkungen, weshalb der zu Narkotisierende dem Einflusse des Bromäthyls auch nur kurze Zeit ausgesetzt werden darf.

Wie Chloroform lange Zeit allein das Feld unter den Inhalationsanästheticis behauptet hat, so würde es auch in Zukunft das Beste unter ihnen bleiben, wenn die Gefahr der Überdosierung definitiv vermieden werden könnte. Dieses Ziel wäre aber nur zu erreichen, wenn auch in der Praxis der Chirurgen nur genau dosierte Luftgemische zur Verwendung kämen.

Zum Schlusse meiner Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Geheimrat Prof. Dr. Binz für die gütige Überlassung der Institutsmittel und Herrn Prof. Dr. Dreser für seine Anregung und überaus liebenswürdige Hilfe mit Rat und That bei der Bearbeitung des Themas meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Vita.

Geboren wurde ich Arnold Werner Hennicke, evangelischer Confession, zu Berlin am 27. November 1872 als Sohn des Geheimen Admiralitätsrats Wilhelm Hennicke und seiner Gattin Anna geb. Bergmann. Den ersten Unterricht erhielt ich auf der Elementarschule von Cohler, besuchte dann das königliche Joachimsthalsche Gymnasium zu Berlin, welches ich Ostern 1891 mit dem Zeugnis der Reife verliess. Ich widmete mich dem Studium der Medicin und besuchte die Universitäten Zürich, Berlin, Freiburg, wo ich im Wintersemester 1892/93 das Tentamen physicum bestand, München, Bonn. Daselbst bestand ich am 20. Februar 1895 das Examen rigorosum.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Docenten:

in Zürich: Dodel, Felix, Lang;
in Berlin: v. Bardeleben, Brieger, Gerhardt, Gusserow, Kundt, Schulze, Sell, Virchow, Waldeyer;
in Freiburg: Baumann, Keibel, v. Kries, Warburg, Weissmann, Wiedersheim;
in München: Bauer, v. Kupffer, Seitz;
in Bonn: Binz, Dreser, Doutrelepont, Eigenbrodt, Fritsch, Köster, Sämisch, Schultze, Trendelenburg, Ungar.

Allen diesen hochverehrten Lehrern werde ich stets ein dankbares Andenken bewahren.